

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 5 月 1 日 (01.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/035641 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/06, 401/12,  
A61K 31/454, A61P 25/00, 25/28, 43/00甲賀郡 甲賀町大字五反田 1 4 0 5 番地 塩野義製薬  
株式会社内 Shiga (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10877

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI,Hideaki et al.);  
〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番  
4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 10 月 21 日 (21.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

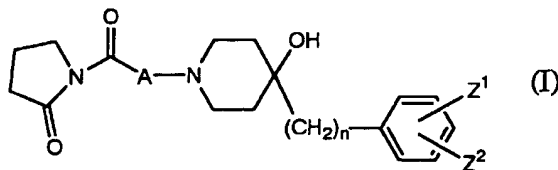
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-323089  
2001 年 10 月 22 日 (22.10.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野  
義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒  
541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町 3 丁目 1 番 8 号  
Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 矢野 利定  
(YANO,Toshisada) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪  
市福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式  
会社内 Osaka (JP). 篠原 俊次 (SHINOHARA,Shunji)  
[JP/JP]; 〒520-3423 滋賀県 甲賀郡 甲賀町大字五反田  
1 4 0 5 番地 塩野義製薬株式会社内 Shiga (JP). 竹山  
千絵 (TAKEYAMA,Chie) [JP/JP]; 〒520-3423 滋賀県添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CARBAMOYLPYRROLIDONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規カルバモイルピロリドン誘導体

(57) Abstract: A compound represented by the formula  
(I) (wherein A represents -NR<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (R<sup>1</sup> is hydrogen or  
lower alkyl and m is an integer of 2 to 5 or a single bond);  
Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> each independently is hydrogen or a substituent  
selected from the group consisting of lower alkyl, lower  
alkoxy, lower alkenyl, halogeno, halogenated lower alkyl,  
halogenated lower alkoxy, hydroxy, carboxy, and nitro; and  
n is an integer of 1 to 3). It has an antagonistic effect on anNMDA receptor, and is hence useful as a remedy for brain infarction in the acute stage, remedy for chronic nerve degeneration  
diseases, analgesic, etc.

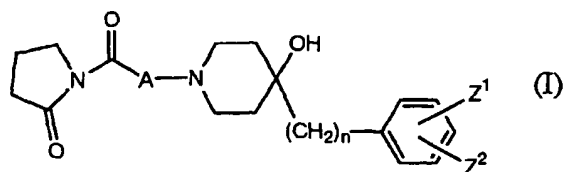
[続葉有]

WO 03/035641 A1



(57) 要約:

式:



(式中、Aは $-NR^1-(CH_2)_m-$  ( $R^1$ は水素または低級アルキル； $m$ は2～5の整数または単結合)； $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基； $n$ は1～3の整数を表す。)

で示される化合物は、NMDA受容体拮抗作用を有するので、脳梗塞急性期治療薬、慢性神経変性疾患治療薬、または鎮痛薬等として有用である。

## 明細書

## 新規カルバモイルピロリドン誘導体

## 技術分野

- 5      本発明は、中枢神経細胞のグルタミン酸受容体の1種であるNMDA受容体、特にNR1/NR2Bコンプレックス受容体に対して拮抗作用を示す新規なカルバモイルピロリドン誘導体に関する。

## 背景従来

- 10      L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸などのアミノ酸は、中枢神経系における神経伝達物質として神経細胞活性化のために重要である。しかし、これら興奮性アミノ酸の細胞外での過剰な蓄積は、神経細胞の過度な刺激を誘引し、パーキンソン病、老人性痴呆症、ハンチントン舞蹈病、てんかんなどの種々の脳神経学的疾患、ならびに、酸素欠乏時、虚血症、低血糖状態時、頭部または脊髄損傷時
- 15      などに見られるような精神および運動機能の欠失を引き起こすと考えられている (McGeer ら、Nature, 263, 517-519 (1976), Simon ら、Science, 226, 850-852 (1984), Wieloch, Science, 230, 681-683 (1985), Faden ら、Science, 244, 798-800 (1989), Turski ら、Nature, 349, 414-418 (1991))。

- 上記興奮性アミノ酸の中枢神経細胞に対する活性は、神経細胞上に存在するグルタミン酸受容体を介して作用することが知られている。したがって、このような受容体への上記興奮性アミノ酸の結合に拮抗する物質は、上記疾患および症状の治療薬剤、例えば、抗てんかん薬、虚血性脳傷害予防薬、抗パーキンソン病薬として有用であると考えられている。特に、脳梗塞などの脳虚血によって、グルタミン酸が大量に放出されるので、グルタミン酸受容体への拮抗物質は脳梗塞急性期治療薬として、またアルツハイマー病などの慢性神経変性疾患の治療薬として有用であると考えられている。
- 20      上記グルタミン酸受容体は、イオンチャンネル型と代謝型に分類され、さらにイオンチャンネル型は、アゴニストに対する選択性に基づいて3種に分類される。これらは各々、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体、2-アミ
- 25

ノー 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルイソキサゾール - 4 - イル ) プロパン酸 ( AMPA ) 受容体およびカイネート受容体と呼ばれる。

このうち NMDA 受容体は、グルタミン酸、NMDA、イボテン酸などのアゴニストによって選択的に活性化される。この NMDA 受容体の強い刺激は、大量  
5 のカルシウムイオンの神経細胞への流入を引き起こし、これが神経変性細胞死の原因の一つと考えられている。

近年、ラットおよびマウスの脳からそれぞれ NMDA 受容体の遺伝子がクローニングされ、NMDA 受容体は NR 1 および NR 2 の 2 つのサブユニットから構成されることが明らかとなった ( Katsuwada ら、Nature, 358, 36-41 (1992),  
10 Meguro ら、Nature, 357, 70-74 (1992) ) 。 NR 2 サブユニットにはさらに 4 種 ( NR 2 A、2 B、2 C、2 D ) のサブファミリーが存在する ( Monyer ら、Science, 256, 1217-1221 (1992), Yamazaki ら、FEBS Lett., 300, 39-45 (1992) ) 。 NR 2 サブファミリーのそれぞれの役割も NR 2 のサブファミリーのノックアウトマウスなどを用い、徐々にではあるが明らかになりつつある。 NR 1 / NR 2 A コン  
15 プレックス受容体は記憶形成や学習獲得に関与し ( Sakimura ら、Nature, 373, 151-155 (1995) ) 、 NR 1 / NR 2 B コンプレックス受容体は脳虚血時における神経変性細胞死に関与するといわれている ( Di X, Bullock R ら、Stroke, 28, 2244-2251 (1997) ) 。

さらに、NMDA 受容体の内、特に NR 2 B 受容体については、鎮痛作用との  
20 関連性も報告されており、そのアンタゴニストは副作用の少ない鎮痛薬としても期待される ( TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.22 No.12 December 2001 ) 。

NMDA 受容体拮抗薬としては、従来から 1 ) NR 1 / NR 2 コンプレックス受容体のすべてのサブファミリーにおいて、グルタミン酸や NMDA などのアゴ  
25 ニストと競合的に結合する薬物 ( 以下、競合的 NMDA 拮抗薬という、例 : D - 2 - アミノ - 5 - ホスホノ吉草酸 ) や 2 ) NMDA 受容体におけるイオンチャンネル中の PCP ( phencyclidine ) 結合部位へグルタミン酸や NMDA などのアゴニストとは関係なく非競合的に結合し、神経細胞内へのカルシウムイオン流入を抑制する薬物 ( 以下、非競合的 NMDA 拮抗薬という、例 : MK - 801 ) 等が

知られている。

なお、特開平 1-131155 号、特開平 4-211059 号および特開平 7-61968 号には、抗痴呆薬、向精神薬ならびに抗アレルギー薬等として有用なカルバモイルピロリドン誘導体が記載されているが、NMDA 受容体への拮抗作用については何ら記載されていない。

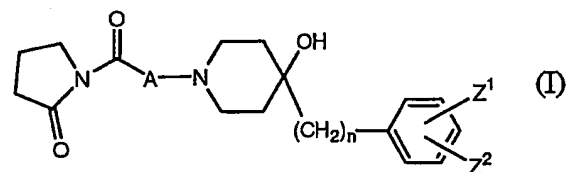
#### 発明の開示

しかし、競合的 NMDA 受容体の拮抗薬では、前記 NR1/NR2A コンプレックス受容体にも拮抗するので、アルツハイマー病などで長期間薬物を服用する場合、学習能力、記憶形成などの低下が懸念される。また、非競合的 NMDA 受容体拮抗薬の場合、PCP 受容体に結合することで、精神障害などの副作用が生じやすい（西川ら、神経精神薬理, 13, 865-876 (1991)）、また臨床でも十分な薬効が期待できない。よって好ましくはこのような副作用がなく、临床上も有用な NMDA 受容体拮抗薬が求められていた。

そこで、本発明者らは鋭意検討した結果、ある種のカルバモイルピロリドン誘導体が NMDA 受容体拮抗作用、特に NR1/NR2B コンプレックス受容体に対して選択的かつ強力な拮抗作用を示して、脳梗塞急性期治療薬、慢性神経変性疾患治療薬、または鎮痛薬等として有用であることを見出し、以下に示す発明を完成した。

20

#### 1. 式 (I) :



(式中、

A は  $-NR^1-(CH_2)_m-$  ( $R^1$  は水素または低級アルキル； $m$  は 2～5 の整数) または単結合；

25

$Z^1$  および  $Z^2$  はそれぞれ独立して、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級

アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基；

nは1～3の整数を表す。）

で示される化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの

5 溶媒和物。

2. Aが $-NR^1-(CH_2)_m-$ （式中、各記号は前記と同意義）である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

3. Aが単結合である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

4.  $Z^1$ が水素であり、 $Z^2$ が低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基である上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

15 5.  $Z^1$ が水素であり、 $Z^2$ がメチル、ブチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基である上記4記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

6. Aが $-NR^1-(CH_2)_m-$ （式中、 $R^1$ は水素または低級アルキル；mは2または3）；nが1； $Z^1$ が水素； $Z^2$ が低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

25 7. Aが単結合；nが1； $Z^1$ が水素； $Z^2$ が低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

8. 上記1～7のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。
9. NMDA受容体拮抗薬である、上記8記載の医薬組成物。
10. NMDA受容体のサブユニットであるNR1およびNR2Bのコンプレックス受容体の拮抗薬である、上記9記載の医薬組成物。
11. NMDAおよび/または低酸素による神経細胞変性を抑制するための上記8記載の医薬組成物。
12. 脳梗塞急性期治療薬または慢性神経変性疾患治療薬である上記8記載の医薬組成物。
13. 鎮痛薬である、上記8記載の医薬組成物。
14. 上記1～7のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とするNMDA受容体に起因する疾患の予防または治療方法。
15. 15, NMDA受容体に起因する疾患の予防または治療薬を製造するための、上記1～7のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物の使用。

#### 発明を実施するための最良の形態

- 本発明化合物(I)の各基の定義について説明する。各用語は、単独または併用のいずれの場合にも、以下の意味を有する。

- 低級アルキルは、炭素数が1から6までの直鎖状または分岐状のアルキルを包含し、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、tert-ペンチル、n-ペンチル、i-ペンチル、neo-ペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル等が例示される。
- 25 好ましくは炭素数1から4のアルキルであり、特にメチルまたはエチルである。

低級アルコキシは、上記低級アルキルが結合したオキシを包含し、例えばメトキシ、エトキシ、i-プロポキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が例示される。好ましくはメトキシである。

低級アルケニルは、直鎖または分岐状の炭素数2～6のアルケニルを包含し、

ビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル等が例示される。好ましくは炭素数2から4のアルケニルである。

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。好ましくは、フッ素または塩素である。

- 5      $Z^1$ および $Z^2$ としては、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される同一又は異なる基が例示される。これらはベンゼン環上の置換可能ないずれの位置に存在していてもよい。これらの置換基として好ましくは、水素、メチル、ブチル、メトキシ、フルオロ、
- 10    クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシなどが挙げられる。

- 好ましくは $Z^1$ が水素、 $Z^2$ が低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基である。特に好ましくは $Z^1$ が水素、 $Z^2$ がメチル、
- 15     $t$ -ブチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基である。

$m$ は2～5の整数であるが、好ましくは2または3である。 $n$ は1～3の整数であるが、好ましくは1である。

- 20    さらに好ましい化合物(I)は以下の場合である。

- 1)  $A$ が $-NR^1-(CH_2)_m-$ (式中、 $R^1$ は水素または低級アルキル； $m$ は2または3)； $n$ が1； $Z^1$ が水素； $Z^2$ が低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基である場合。
- 25    特に好ましくは、 $Z^2$ がメチル、 $t$ -ブチル、メトキシ、F、Cl、 $-OCF_3$ 等の場合である。

2)  $A$ が単結合； $n$ が1； $Z^1$ が水素； $Z^2$ が低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基であ

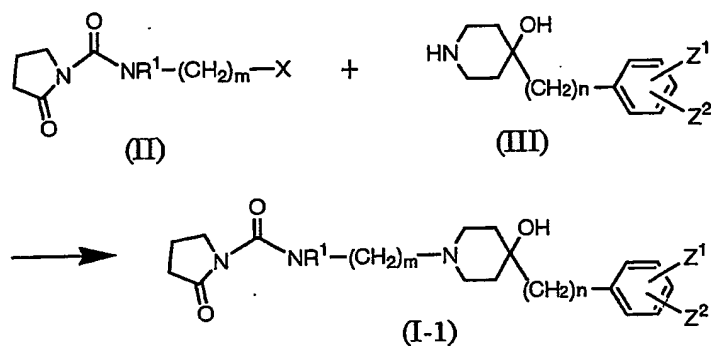


る場合。特に好ましくは、 $Z^2$ がメチル、トープチル、メトキシ、F、Cl、 $-OCF_3$ 等の場合である。

化合物 (I) の代表的な製法を以下に例示する。

5 (1)  $A = -NR^1-(CH_2)_m-$  の場合

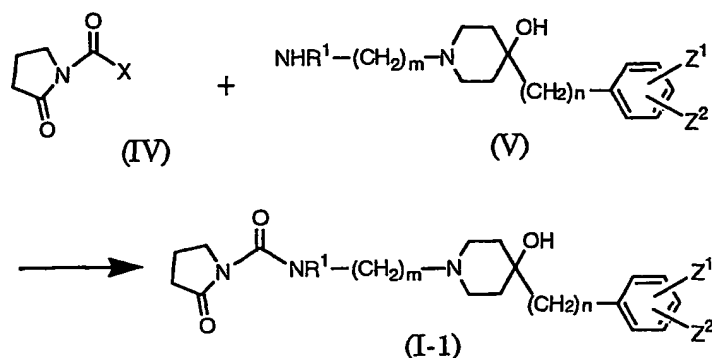
(A法)



(式中、Xは脱離基(例：ハロゲン等)；その他の記号は前記と同意義)

化合物 (II) と化合物 (III) とを、所望により塩基存在下で反応させて化合物  
 10 (I-1) を得る。塩基としては、炭酸塩 ( $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$  等) や  $NaOH$ 、  
 3級アミン (例： $Et_3N$ ) 等を使用できる。またKIを併用してもよい。溶媒とし  
 ては、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシ  
 ド (DMSO)、テトラヒドロフラン (THF) 等が使用できる。反応温度は通  
 常、約  $10 \sim 200^\circ C$ 、好ましくは室温～約  $140^\circ C$  であり、反応時間は数時間  
 15 ～数十時間、好ましくは約  $1 \sim 20$  時間、より好ましくは約  $3 \sim 15$  時間である。  
 化合物 (II) および (III) は周知の反応により合成するか、または市販品を利用  
 すればよい。

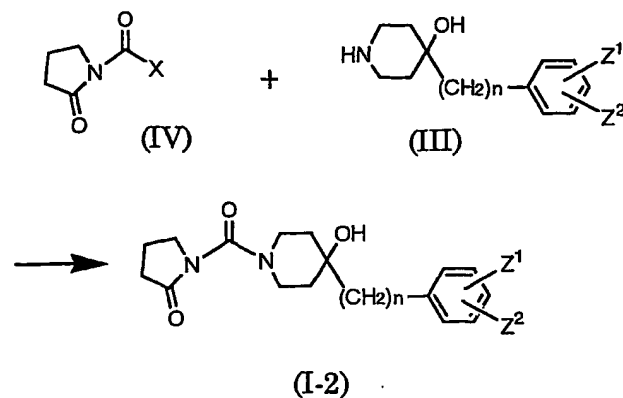
(B法)



(式中、Xは脱離基(例：フェニルオキシ等)；その他の記号は前記と同意義)

- 化合物(IV)と化合物(V)とを、所望により塩基存在下で反応させて化合物(I-1)を得る。塩基としては、炭酸塩( $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 等)や $NaOH$ 、3級アミン(例： $Et_3N$ )等を使用できる。溶媒としては、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、テトラヒドロフラン(THF)等が使用できる。反応温度は通常、約 $10\sim 200^\circ C$ 、好ましくは室温～約 $140^\circ C$ であり、反応時間は数時間～数十時間、好ましくは約1～20時間、より好ましくは約3～15時間である。化合物(IV)および(V)は周知の反応により合成するか、または市販品を利用すればよい。

(2) A=単結合の場合



- (式中、Xは脱離基(例：フェニルオキシ等)；その他の記号は前記と同意義)

化合物(IV)と化合物(III)とを、所望により塩基存在下で反応させて化合物(I-2)を得る。塩基としては、炭酸塩( $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 等)や $NaOH$ 、3級アミン(例: $Et_3N$ )等を使用できる。溶媒としては、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、テトラ  
5 ヒドロフラン(THF)等が使用できる。反応温度は通常、約 $10\sim 200^\circ C$ 、好ましくは室温 $\sim$ 約 $140^\circ C$ であり、反応時間は数時間 $\sim$ 数十時間、好ましくは約 $1\sim 20$ 時間、より好ましくは約 $3\sim 15$ 時間である。化合物(IV)および(III)は周知の反応により合成するか、または市販品を利用すればよい。

なお、上記いずれの反応前にも所望により、当業者に周知の方法に従い官能基  
10 に対して適当な保護反応を行ない、また反応後は脱保護反応を行なってもよい。

化合物(I)の製薬上許容される塩としては、無機酸、有機酸、無機塩基等により形成される塩又は分子内塩が例示される。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が例示され、有機酸としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、シュウ酸等が例示さ  
15 れる。無機塩基としては、 $Na$ 、 $K$ 等が例示される。また化合物(I)は、水やアルコール等の溶媒和物であってもよい。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択  
20 する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

本化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示され、例えば $-OCCO_2$   
25  $H_5$ 、 $-OCO(t-Bu)$ 、 $-OCCOC_{15}H_{31}$ 、 $-OCO(m-COONa-Ph)$ 、 $-OCOCH_2CH_2COONa$ 、 $-OCOCH(NH_2)CH_3$ 、 $-OCOCH_2N(CH_3)_2$ 等が挙げられる。

化合物(I)は、医薬として有用である。特に、NMDA受容体拮抗作用を有するので、該受容体に起因する各種疾患に対して効果があり、例えば慢性神経変性

疾患治療薬（例：パーキンソン病、老人性痴呆症、ハンチントン舞蹈病）、抗てんかん薬または鎮痛薬等として有用である。また低酸素による神経細胞変性等に対しても効果があるので脳梗塞急性期治療薬としても有用である。

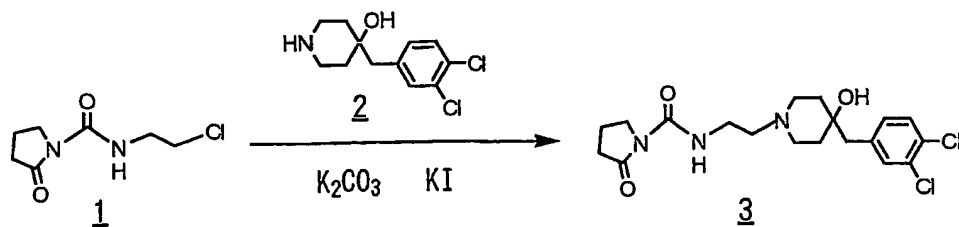
化合物（I）は人を含む動物に経口又は非経口的に投与可能である。投与剤形としては、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等が例示される。製剤化に際しては、所望により種々の添加剤、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、安定化剤、着色剤、コーティング剤を使用できる。投与量は、被験体の年齢、体重、症状や投与方法などにより異なり特に限定されないが、通常、成人1日当たり、経口投与の場合、約20mg～約1000mgであり、非経口投与の場合、約2mg～約100mgである。

化合物（I）を投与することにより、脳梗塞における神経細胞変性や慢性神経変性疾患が抑制される。この作用メカニズムとしては、（1）神経変性時に過剰に発生するNMDAやグルタミン酸が結合するNMDA受容体、特に神経細胞変性に関与するNR1/NR2Bコンプレックス受容体に拮抗薬として作用する、（2）神経細胞内のイオンチャンネルが開かず、カルシウムイオンが神経細胞内に流入しないことによって、神経細胞変性が抑制されることが考えられる。また、本発明のより好ましい化合物はイオンチャンネル内のPCP受容体には結合しないことから精神障害などの副作用がないと考えられる。

## 20 （実施例）

略号 Me：メチル，t-Bu：t-ブチル

### 実施例 1



2-オキソピロリジン-1-カルボン酸 {2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-エチル}-アミド (3)

2-オキソピロリジン-1-カルボン酸(2-クロロエチル)-アミド(1)  
 1. 1 g、4-ヒドロキシ-4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペリジン(2)  
 1.5 gを含むDMFの溶液15 mLを $K_2CO_3$  1.59 gとヨウ化カリウム0.  
 48 gの存在下、105~110°Cで10時間攪拌する。得られた反応液を氷水  
 5 に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で  
 溶媒を留去する。得られた油状の残さをシリカゲルクロマトグラフィ(クロロホルム:  
 メタノール=20/1~10/1)で精製し、(3) 1.92 gを得た。  
 本物質の塩酸塩をメタノール-イソプロパノールより再結晶した。

元素分析(%) :  $C_{19}H_{25}Cl_2N_3O_3 \cdot HCl$

10 計算値 : C=50.62, H=5.81, N=9.32, Cl=23.59

実験値 : C=50.62, H=5.76, N=9.29, Cl=23.47

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300 MHz)(FREE)

1.44-1.80 (4H, m), 2.030 (2H, quint,  $J=7.8Hz$ ), 2.28-2.76 (4H, m),

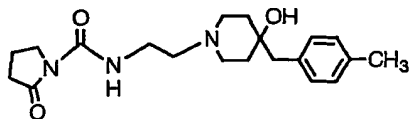
2.537 (2H, t,  $J=6.3Hz$ ), 2.604 (2H, t,  $J=8.1Hz$ ), 2.705 (2H, s),

15 3.409 (2H, q,  $J=6.3Hz$ ), 3.850 (2H, t,  $J=6.9Hz$ ), 7.039, 7.066 (1H, Abq,  
 $J=1.8Hz$ ), 7.323 (1H, d,  $J=1.8Hz$ ), 7.360 (1H, d,  $J=8.1Hz$ ), 8.63 (1H, brs)

実施例2~4の化合物を実施例1の方法に準じて合成した。構造式を以下に示す。

## 20 実施例2

化合物4



元素分析(%) :  $C_{20}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl$

計算値 : C=60.67, H=7.64, N=10.61, Cl=8.95

25 実験値 : C=60.44, H=7.66, N=10.59, Cl=8.72

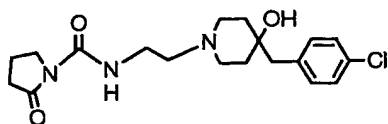
NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm (300 MHz)(FREE)

1.46-1.80 (4H, m), 2.026 (2H, quint,  $J=7.2Hz$ ), 2.30-2.70 (4H, m),

2.326 (3H, s), 2.533 (2H, t, J=6.3Hz), 2.605 (2H, t, J=8.4Hz), 2.715 (2H, s),  
3.416 (2H, q, J=6.3Hz), 3.856 (2H, t, J=7.5Hz), 7.082 (2H, d, J=8.4Hz), 7.120  
(2H, d, J=8.4Hz), 8.63 (1H, brs)

### 5 实施例 3

#### 化合物 5



元素分析 (%) : C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

計算値 : C=54.81, H=6.54, N=10.09, Cl=17.03

実験値 : C=54.77, H=6.20, N=10.06, Cl=16.52

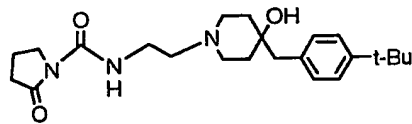
### 10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)(FREE)

1.43-1.80 (4H, m), 2.028 (2H, quint, J= 7.8Hz), 2.28-2.76 (4H, m),  
2.534 (2H, t, J=6.6Hz), 2.605 (2H, t, J=8.1Hz), 2.723 (2H, s),  
3.413 (2H, q, J=6.6Hz), 3.854 (2H, t, J=7.5Hz), 7.139 (2H, d, J=8.4Hz), 7.273  
(2H, d, J=8.4Hz), 8.63 (1H, brs)

15

### 实施例 4

#### 化合物 6



元素分析 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · HCl

20 計算値 : C=63.07, H=8.28, N=9.59,

実験値 : C=62.78, H=8.27, N=9.52,

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz)(FREE)

1.310 (9H, s), 1.45-1.85 (4H, m), 2.027 (2H, quint, J= 7.2Hz), 2.35-2.70 (4H,  
m),

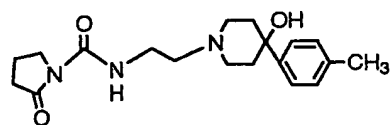
25 2.541 (2H, t, J=6.6Hz), 2.607 (2H, t, J=8.4Hz), 2.724 (2H, s),

3.421 (2H, q, J=6.6Hz), 3.859 (2H, t, J=8.1Hz), 7.129 (2H, d, J=8.4Hz), 7.324 (2H, d, J=8.4Hz), 8.63 (1H, brs)

参考例として、上記 (I) 式のうち  $n=0$  の化合物、すなわちピペリジン環とベンゼン環が直接結合した以下の化合物を合成した。

### 参考例 1

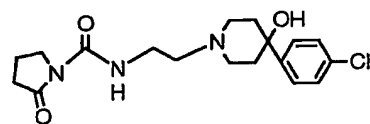
#### 化合物 7



10

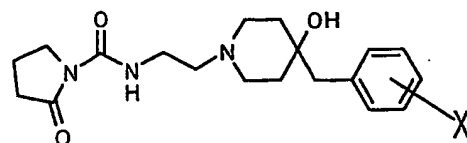
### 参考例 2

#### 化合物 8



15

実施例 1 の方法に準じて以下の化合物を合成した。



X = 2-Me	実施例 5
= 3-Me	実施例 6
= 4-F	実施例 7
= 4-OCF <sub>3</sub>	実施例 8
= 3-OCF <sub>3</sub>	実施例 9
= 4-OMe	実施例 10

### 実施例 5

#### 化合物 9

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (Free)

1.50-1.88(5H, m), 2.021(2H, quint,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 2.26-2.72(4H, m),  
2.530(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 2.596(2H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 2.800(2H, s)  
3.413(2H, q,  $J = 6.6\text{Hz}$ ) 3.845(2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.00-7.20(4H, m),  
8.55-8.73(1H, m)

5 元素分析 (%) :  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

計算値 : C =60.67, H =7.64, N =10.61, Cl =8.95

実験値 : C =60.51, H =7.72, N =10.51, Cl =8.65

実施例 6

10 化合物 1 0

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300 MHz) (Free)

1.40-1.84(5H, m), 2.023(2H, quint,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.20-2.70(4H, m),  
2.532(2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.601(2H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 2.715(2H, s)  
3.413(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ) 3.851(2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.93-7.10(3H, m),

15 7.189(1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 8.55-8.73(1H, m)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

計算値 : C =60.67, H =7.64, N =10.61, Cl =8.95

実験値 : C =60.58, H =7.80, N =10.46, Cl =8.56

20 実施例 7

化合物 1 1

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (300 MHz) (Free)

1.44-1.80(5H, m), 2.026(2H, quint,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.26-2.70(4H, m),  
2.532(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 2.603(2H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 2.725(2H, s)  
25 3.411(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ) 3.851(2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.93-7.22(4H, m),  
8.52-8.75(1H, m)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

計算値 : C =57.07, H =6.81, N =10.51, Cl =8.87, F =4.75

実験値 : C =57.09, H =6.84, N =10.32, Cl =8.40, F =4.39



実施例 8

## 化合物 1 2

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (Free)

- 5 1.20-1.80(5H, m), 2.029(2H, quint, J = 7.8Hz), 2.28-2.70(4H, m),  
2.536(2H, t, J = 6.6Hz), 2.603(2H, t, J = 8.4Hz), 2.757(2H, s)  
3.412(2H, q, J = 6.3Hz), 3.851(2H, t, J = 7.2Hz), 7.143(2H, d, J = 8.7Hz),  
7.232(2H, t, J = 8.7Hz), 8.50-8.80(1H, m)

元素分析 (%) : C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl

- 10 計算値 : C =51.56, H =5.84, N =9.02, Cl =7.61, F =12.23

実験値 : C =51.47, H =5.87, N =9.00, Cl =7.39, F =12.10

実施例 9

## 化合物 1 3

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (Free)

1.40-1.90(5H, m), 2.031(2H, quint, J = 7.5Hz), 2.22-2.75(4H, m),  
2.539(2H, t, J = 6.3Hz), 2.607(2H, t, J = 8.1Hz), 2.774(2H, s)  
3.415(2H, q, J = 6.0Hz), 3.856(2H, t, J = 7.2Hz), 7.04-7.20(3H, m)  
7.321(1H, t, J = 7.8Hz), 8.50-8.80(1H, m)

- 20 元素分析 (%) : C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl · 1/2H<sub>2</sub>O

計算値 : C =50.58, H =5.94, N =8.85, Cl =7.47, F =12.00

実験値 : C =50.85, H =5.85, N =9.02, Cl =7.42, F =12.13

実施例 10

- 25 化合物 1 4

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (Free)

1.44-1.80(4H, m), 2.025(2H, quint, J = 7.8Hz), 2.26-2.75(5H, m),  
2.532(2H, t, J = 6.6Hz), 2.602(2H, t, J = 8.4Hz), 2.692(2H, s)  
3.413(2H, q, J = 6.3Hz), 3.789(2H, s), 3.852(2H, t, J = 6.9Hz), 6.844(2H,

d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ),

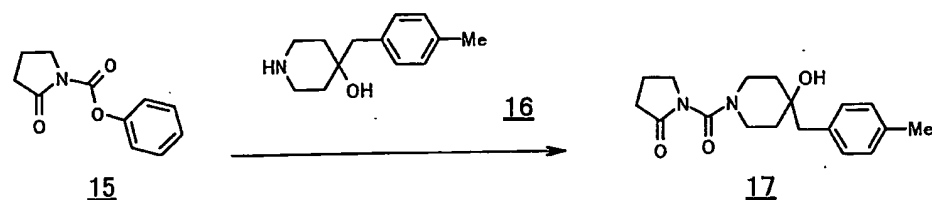
7.114(2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 8.50-8.80(1H, m)

元素分析 (%) :  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

計算値 : C = 58.32, H = 7.34, N = 10.20, Cl = 8.61

5 実験値 : C = 58.17, H = 7.33, N = 10.25, Cl = 8.24

### 実施例 1 1



10 1-[4-ヒドロキシ-4-(4-メチルベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-ピロリジン-2-オン (17)

2-オキソピロリジン-1-カルボン酸フェニールエステル (15) 0.45 g、  
4-(4-メチルベンジル)-ピペリジン-4-オール (16) 0.45 gを混合し、  
窒素ガス中 100°Cで 4.5 時間攪拌する。得られた反応液をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル) で精製し、酢酸エチルエステル-ジイソプロピル  
15 エーテルより再結晶を行い (17) 0.74 gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm (300 MHz) (Free)

1.50-1.90(4H, m), 2.070(2H, quint,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.334(3H, s), 2.466(2H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 2.744(2H, s), 3.10-4.25(5H, m), 7.075(2H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.133(2H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ )

20 元素分析 (%) :  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

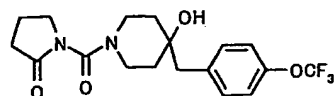
計算値 : C = 68.33, H = 7.65, N = 8.85,

実験値 : C = 68.38, H = 7.74, N = 8.72,

### 実施例 1 2

25 化合物 18

実施例 1 1 の方法に準じて、以下の化合物を合成した。

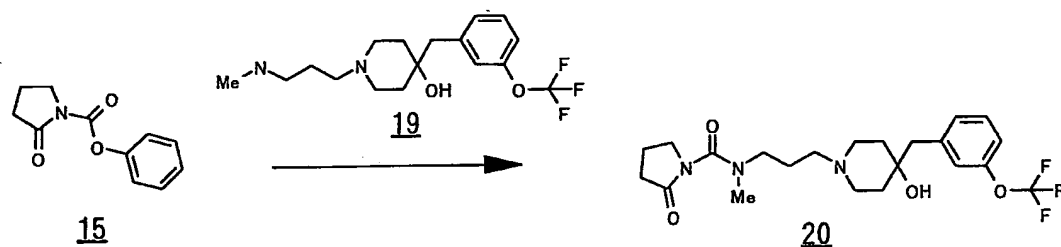


NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.40-2.00(4H, m), 2.071(2H, quint, J = 7.5Hz), 2.461(2H, t, J = 8.1Hz),  
2.787(2H, s), 3.10-4.30(5H, m), 7.158(2H, d, J = 8.7Hz), 7.229(2H, d, J =  
5 8.7Hz)

### 実施例 1 3

化合物 2 0



10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (300 MHz) (Free)

1.43-2.00(6H, m), 2.077(2H, quint, J = 7.5Hz), 2.20-2.70(9H, m),  
2.786(2H, s), 2.973(3H, s), 3.30-3.50(2H, m), 3.718(2H, t, J = 7.2Hz),  
7.00-7.20(3H, m), 7.326(1H, t, J = 7.8Hz)

元素分析 (%) : C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl

15 計算値 : C =53.50, H =6.33, N =8.51, Cl =7.18, F =11.54

実験値 : C =53.14, H =6.38, N =8.48, Cl =7.06, F =11.31

### 試験例 1

NMDA受容体サブユニットの発現および電気生理実験

20 マウスNMDA受容体サブユニットの相補的DNA (cDNA) を鋳型としてメッセンジャーRNA (mRNA) に転写し、このmRNAをアフリカツメガエルの卵母細胞に注入した。注入3日後より、2電極膜電位固定装置を用いNMDA惹

起内向き電流を記録した。mRNAの注入量は、卵母細胞1個あたりNR1/NR2Bに相当で12.5/12.5 ngとし、サブユニットの共発現を行なった。この卵母細胞を被験化合物（化合物4、5、7、8）含有の溶液（化合物の濃度 100  $\mu$ M）に入れ、2電極電位固定装置を用い、NMDA惹起内向き電流を記録した。

- 5 細胞外液はMg<sup>2+</sup>-free ND 96 (NaCl 96mM、KCl 2mM、CaCl<sub>2</sub> 1.8mM、Hepes 5mM、pH=7.5) とし、保持電位は-60mVとした。NMDA電流は、NMDA 100  $\mu$ M、glycine 10  $\mu$ M の適用により惹起させた。記録したNMDA惹起内向き電流の値を以下の式に代入し、電気応答%を算出した。

- 10 電気応答% = (被験化合物存在下のNMDA惹起内向き電流の値 / 被験化合物非存在下のNMDA惹起内向き電流の値)  $\times$  100

通常、被験化合物がNMDA受容体の拮抗作用を示すならば、神経細胞内へのCaイオンの流入が低下し、電気応答%は低下する。表1には、各化合物における

- 15 NR1/NR2B コンプレックス受容体の電気応答%、表2には、NR1/NR2A~D 各コンプレックス受容体に対する電気応答%を示す。

(表1)

NR1/NR2Bコンプレックス受容体の電気応答%

化合物 No.	電気応答%
4	16
5	21
7	82
8	83

- 20 (表2)

NR2サブファミリーの差異による電気応答%

化合物 No.	電気応答%			
	NR1/NR2A	NR1/NR2B	NR1/NR2C	NR1/NR2D
4	94	16	109	90
5	93	21	104	87

表1において、ベンゼン環とピペリジン環が直接結合した化合物7および8に

比べ、ベンゼン環とピペリジン環の間にメチレン基を導入した本発明の化合物 4 および 5 の方が電気応答率は低下した。また、表 2 において、NR 1 / NR 2 A ~ D コンプレックス受容体の内、NR 1 / NR 2 B コンプレックス受容体のみ電気応答率が低下した。以上の結果から、ベンゼン環とピペリジン環の間にメチレン基  
5 を導入した化合物 4 および 5 の場合、NR 1 / NR 2 B コンプレックス受容体のみ拮抗作用を示すことが明らかとなった。

## 試験例 2

### 受容体結合実験

10 前述した MK-801 は、PCP 受容体に結合し、精神障害を引き起こすといわれている。そこで、MK-801 および実施例 2 ~ 4 の化合物（化合物 4 ~ 6）との受容体の競合実験をおこなった。

動物は雄性、Slc:Wistar ラットを用い、断頭後脳を摘出し大脳皮質を分画した。大脳皮質を 20 倍量の氷冷 5 mM Tris・HCl 緩衝液 (pH 7.8) でホモジナイズし、4 °C、  
15 40000 Xg で 10 分間遠心分離した。得られた沈殿を同緩衝液で懸濁後、再度遠心分離した。この操作を 2 回繰り返す、得られた沈殿を緩衝液で懸濁後、-80 °C で保存した。実験直前に、室温で融解後 4 °C、40000 Xg で 10 分間遠心分離し、得られた沈殿を緩衝液で懸濁した。さらに緩衝液で 2.5 倍に希釈し、これを膜標品として実験に用いた。

20 結合実験は上記の膜標品 480  $\mu$ l に、10  $\mu$ l の [1] 蒸留水（全結合量）、[2] 試験物質の異なった濃度あるいは [3] 大量の非標識リガンド（非特異的結合量）と、さらに 10  $\mu$ l の標識リガンドを添加し、一定時間インキュベーションした。インキュベーション後、Whatman GF/C ろ紙（Whatman 社製）を用いて結合体とフリー体を分離し、2.5mL の氷冷緩衝液でろ紙を 4 回洗浄した。ろ紙をバイアル瓶中で  
25 液体シンチレーション（クリアソル I、ナカライテスク社製）に浸し、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。結合阻害率を下式によって求め、結合を 50 % 抑制する用量 ( $IC_{50}$ ) を算出した。なお、最終 2 nM の [ $^3H$ ]MK-801 と共に 25°C で 60 分間インキュベーションし、非特異的結合には 10  $\mu$ M の (+)MK-801 を使用した。 $IC_{50}$  の値を以下の表に示す。

なお、対照剤として市販の NR1/NR2B コンプレックス受容体の拮抗薬であるハロペリドールを用いた。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = 100 - [(2) - (3)] / [(1) - (3)] \times 100$$

### 5 (表 3)

PCP 受容体結合実験における IC<sub>50</sub> 値

化合物 No.	IC <sub>50</sub> (μM)
4	> 100
5	> 100
6	> 100
ハロペリドール	23

以上の結果から、PCP 受容体において、化合物 4～6 を適用した場合の IC<sub>50</sub> 値はハロペリドールに比べ高く、MK-801 と競合しないことが明らかとなった。よって、  
10 本発明化合物は精神障害等の副作用が生じないと考えられる。

### 試験例 3

Hypoxia (無酸素状態、即ち脳梗塞の状態) による神経細胞変性に対する作用

培養 9 日目のラット大脳皮質初代培養神経細胞に 2mM NaCN, 2 mM 2-  
15 Deoxy glucose を 20 分間適用し、Hypoxia をかけた。Hypoxia 終了直後、5、10、  
15 及び 20 分後に実施例 2 および 3 の化合物(化合物 4 および 5)[化合物濃度 直  
後：0.02～200 μM、5～20 分後：20 μM]を適用し、24 時間後の神経細胞変性  
抑制作用について MTT [3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyltetrazolium  
bromide]あるいは LDH [Lactate dehydrogenase] 活性を指標に検討した。なお、  
20 MTT は細胞生存率、LDH は細胞死率の指標である。その結果、Hypoxia 終了直  
後の適用では、化合物 4 は 2 μM 以上、化合物 5 は 20 μM 以上で有意な神経細  
胞変性抑制作用を示し、化合物 4 は Hypoxia 終了 5 分後に適用しても有意に神経  
細胞変性を抑制した。以上の結果から、本願発明化合物は脳梗塞のような無酸素  
状態においても、神経細胞変性抑制作用を示すことが明らかとなった。

25

### 試験例 4

## NMDA による神経細胞変性に対する作用

培養 9 日目のラット大脳皮質初代培養神経細胞に 50  $\mu$ M NMDA を 10 分間適用した後、実施例 2～4 の化合物 (化合物 4～6) [化合物濃度 0.02～200  $\mu$ M] を適用し、24 時間後の神経細胞変性抑制作用について MTT 活性を指標に検討した。

- 5    その結果、化合物 4 では 2  $\mu$ M 以上、化合物 5 では 20  $\mu$ M 以上、化合物 6 では 20  $\mu$ M 以上で有意な神経細胞変性抑制作用が認められた。

試験例 5

## HEK293T 細胞を用いた発現系実験

- 10    HEK293T 細胞に NMDA 受容体を発現させると、HEK293T 細胞からはグルタミン酸とアスパラギン酸が大量放出されているので、自動的に細胞変性を誘発できる。HEK293T 細胞に NR1/NR2B コンプレックス受容体の相補的 DNA (cDNA) 量比 1:3 で発現させ (cDNA 全量; 2  $\mu$ g/well(6-well plate))、24 時間後の細胞変性に対する実施例 2 および 3 の化合物 (化合物 4 および 5) [化合物濃度 2  $\mu$ M あるいは 0.02～200  $\mu$ M] の細胞変性抑制作用について LDH 活性を指標に検討した。その結果、NR1/NR2B コンプレックス受容体発現細胞において、化合物 4 および 5 は 20  $\mu$ M 以上で有意な細胞変性抑制作用を示した。
- 15

試験例 6

## 20    受容体結合実験

## [実験方法]

動物は雄性、Slc:Wistar ラットを用い、断頭後脳を摘出し大脳皮質を分画した。

膜標品の調製法および実験方法は各受容体サブタイプによって異なるので以下に示した。

- 25    結合実験は 480  $\mu$ l の膜標品に、10  $\mu$ l の [1] 蒸留水 (全結合量、Total)、[2] 試験物質の異なった濃度あるいは [3] 大量の非標識リガンド (非特異的結合量、NS) と、さらに 10  $\mu$ l の標識リガンドを添加し、一定時間インキュベーションした。インキュベーション後、Whatman GF/C 濾紙を用いて結合体とフリー体を分離し、2.5 ml の氷冷 buffer で濾紙を 4 回洗浄した。濾紙をバイアル瓶中で液体シンチ

レーション(クリアゾル I)に浸し、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。結合阻害率を下式によって求め、結合を 50%抑制する用量( $IC_{50}$ )を算出した。

$$\text{結合阻害率(\%)} = 100 - \left( \frac{[2] - [3]}{[1] - [3]} \times 100 \right)$$

5 (1) [<sup>3</sup>H]Ifenprodil

10 脳皮質を 20 倍量の氷冷 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH7.4) でホモジナイズし 4℃、  
 40,000Xg で 10 分間遠心した。得られた沈殿を同緩衝液で懸濁後、再び遠心した。こ  
 の操作を 2 回繰り返し得られた沈殿を同緩衝液で懸濁後、-80℃で保存した。実験当日、  
 室温融解後 4℃、40,000Xg で 10 分間遠心し、得られた沈殿を同緩衝液で懸濁し、さら  
 10 に 10 倍に希釈した。NR1+NR2B 発現細胞 (HEK293T) は 20 mM HEPES ( : N - 2 - ヒドロ  
 キシエチルピペラジン - N' - 2 - エタンスルホン酸 ) 緩衝液、1 mM EDTA ( : エチレン  
 ジアミン酒石酸 - 2 - ナトリウム塩 ) 緩衝液 (pH7.0) でホモジナイズし 4℃、100,000Xg  
 で 30 分間遠心し、再懸濁後実験に用いた。最終 5 nM (細胞は 15nM) の [<sup>3</sup>H] Ifenprodil  
 と共に 4℃で 2 時間インキュベーションした。非特異的結合には 100 μM の Ifenprodil ·  
 15 tartrate を使用し、濾紙は 0.05% のポリエチレンイミンで前処理した。インキュベ  
 ションには [<sup>3</sup>H] イフェンプロジル (Ifenprodil) のシグマ受容体への結合をブロック  
 するため 3 μM のバノキセリン (vinoxerine) を加えて行った。

(表 4)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
-------	-----------------------------

化合物 N o	[3H]Ifenprodi 1	Compound	[3H]Ifenprodi 1
9	13	1 2	7
1 1	11	1 4	22
1 0	51	1 7	36

### 製劑例 1

20 実施例 2 の化合物 4、結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウム等を適量混合し、打錠することにより錠剤を得る。

### 製劑例 2

実施例 2 の化合物 4、乳糖、およびステアリン酸マグネシウム等を適量混合し、造粒して顆粒を得る。

### 25 製劑例 3



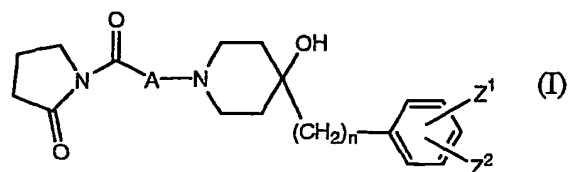
製剤例 2 の顆粒をカプセルに充填することによりカプセル剤を得る。

#### 産業上の利用可能性

本化合物は、脳梗塞急性期治療薬または慢性神経変性疾患治療薬等として有用  
5 である。

## 請求の範囲

1. 式 (I) :



5

(式中、

Aは $-NR^1-(CH_2)_m-$  ( $R^1$ は水素または低級アルキル；mは2～5の整数) または単結合；

$Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基；  
nは1～3の整数を表す。)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

2. Aが $-NR^1-(CH_2)_m-$  (式中、各記号は前記と同意義) である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

3. Aが単結合である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

4.  $Z^1$ が水素であり、 $Z^2$ が低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基である請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラッグまたはそれらの溶媒和物。

5.  $Z^1$ が水素であり、 $Z^2$ がメチル、ブチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基である請求項4記載の化合物、その製薬上許容される塩、

そのプロドラックまたはそれらの溶媒和物。

6. Aが $-NR^1-(CH_2)_m-$  (式中、 $R^1$ は水素または低級アルキル；mは2または3)；nが1； $Z^1$ が水素； $Z^2$ が低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、
- 5 ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラックまたはそれらの溶媒和物。
7. Aが単結合；nが1； $Z^1$ が水素； $Z^2$ が低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、
- 10 ヒドロキシ、カルボキシおよびニトロからなる群から選択される置換基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラックまたはそれらの溶媒和物。
8. 請求項1～7のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラックまたはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。
- 15 9. NMDA受容体拮抗薬である、請求項8記載の医薬組成物。
10. NMDA受容体のサブユニットであるNR1およびNR2Bのコンプレックス受容体の拮抗薬である、請求項9記載の医薬組成物。
11. NMDAおよび／または低酸素による神経細胞変性を抑制するための請求項8記載の医薬組成物。
- 20 12. 脳梗塞急性期治療薬または慢性神経変性疾患治療薬である請求項8記載の医薬組成物。
13. 鎮痛薬である、請求項8記載の医薬組成物。
14. 請求項1～7のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラックまたはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とするNMDA受容体
- 25 15. NMDA受容体に起因する疾患の予防または治療方法。
15. NMDA受容体に起因する疾患の予防または治療薬を製造するための、請求項1～7のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、そのプロドラックまたはそれらの溶媒和物の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10877

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/06, 401/12, A61K31/454, A61P25/00, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/06, 401/12, A61K31/454, A61P25/00, 25/28, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/23214 A1 (WARNER LAMBERT CO.), 03 July, 1997 (03.07.97), & ZA 9610741 A & AU 9714310 A & NO 9802869 A & EP 869791 A1 & CZ 9801778 A & SK 9800823 A & HU 9901033 A & NZ 325735 A & BR 9612153 A & JP 2000-502352 A & US 6130234 A	1-13, 15
A	EP 709384 A1 (MERCK PATENT G.M.B.H.), 01 May, 1996 (01.05.96), & DE 4438810 A & AU 9534435 A & CZ 9502816 A & NO 9504349 A & FI 9505184 A & SK 9501355 A & CA 2161618 A & ZA 9509170 A & JP 8-225569 A & DE 19526269 A & BR 9505008 A & CN 1128762 A & US 5698553 A & TW 394770 A	1-13, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November, 2002 (27.11.02)

Date of mailing of the international search report

10 December, 2002 (10.12.02)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10877

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 846683 A1 (HOFFMANN LA ROCHE & CO., A.G.F.), 10 June, 1998 (10.06.98), & CZ 9703769 A & NO 9705541 A & JP 10-168060 A & AU 9746841 A & CA 2220649 A & ZA 9710653 A & NZ 329271 A & HU 9702315 A & KR 98063726 A & BR 9705509 A & CN 1349989 A & CN 1188111 A	1-13, 15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10877

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 14 is relevant to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>1</sup> C07D401/06, 401/12, A61K31/454, A61P25/00, 25/28, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>1</sup> C07D401/06, 401/12, A61K31/454, A61P25/00, 25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/23214 A1 (WARNER LAMBERT CO.) 1997.07.03 & ZA 9610741 A & AU 9714310 A & NO 9802869 A & EP 869791 A1 & CZ 9801778 A & SK 9800823 A & HU 9901033 A & NZ 325735 A & BR 9612153 A & JP 2000-502352 A & US 6130234 A	1-13, 15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.11.02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 709384 A1(MERCK PATENT G.M.B.H.) 1996.05.01 & DE 4438810 A & AU 9534435 A & CZ 9502816 A & NO 9504349 A & FI 9505184 A & SK 9501355 A & CA 2161618 A & ZA 9509170 A & JP 8-225569 A & DE 19526269 A & BR 9505008 A & CN 1128762 A & US 5698553 A & TW 394770 A	1-13, 15
A	EP 846683 A1(HOFFMANN LA ROCHE & CO., A.G.F.) 1998.06.10 & CZ 9703769 A & NO 9705541 A & JP 10-168060 A & AU 9746841 A & CA 2220649 A & ZA 9710653 A & NZ 329271 A & HU 9702315 A & KR 98063726 A & BR 9705509 A & CN 1349989 A & CN 1188111 A	1-13, 15



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲14に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。